

1-19 21-33

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication : **2 541 999**  
(à utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 03020**

(51) Int Cl<sup>3</sup> : C 07 D 209/14; A 61 K 31/16, 31/24, 31/40.

(12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

- (22) Date de dépôt : 28 février 1984.
- (30) Priorité : US, 4 mars 1983, n° 471,976; 31 janvier 1984, n° 575,418.
- (43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 36 du 7 septembre 1984.
- (60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

- (71) Demandeur(s) : *BRISTOL-MYERS COMPANY.* — US.
- (72) Inventeur(s) : William T. Comer, Xina Nair, Herbert R. Roth et Davis L. Temple Jr.
- (73) Titulaire(s) :
- (74) Mandataire(s) : Marc-Roger Hirsch.

(54) Phénéthanolamines et leurs utilisations.

(57) On prépare de nouvelles compositions en utilisant des agonistes  $\beta_2$  particuliers et des matériaux véhiculaires et ils sont utiles à la production d'un effet anti-inflammatoire topique chez les mammifères. Les agonistes  $\beta_2$  sélectionnés n'étaient pas connus au préalable pour présenter une activité anti-inflammatoire topique. Les compositions peuvent se trouver par exemple sous la forme de pulvérisations, baumes, crèmes, gels, lotions, et suppositoires, toutes devant être appliquées aux mammifères de façon topique par opposition à systémique.

Les N-(3-indolyl-isopropyl)- et les N-(3-indolyl-t-butyl)-2-44-hydroxy-3-méthanesulfonamidophényl-2-hydroxyéthylamines et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont des agents anti-asthmatiques ainsi que le démontre leur action bronchodilatatrice et l'inhibition de la contraction du muscle lisse causée par la libération induite par un antigène de médiateurs chimiques.

FR 2 541 999 - A1

## PHENETHANOLAMINES ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention concerne en général des compositions anti-inflammatoires non stéroïdes d'applications topiques, et leurs utilisations et elle concerne plus spécifiquement des compositions possédant  
5 comme ingrédients actifs un ou plusieurs agoniste(s)  $\beta_2$ -adrénergiques.

La présente invention concerne également des composés hétérocycliques du carbone de la série de l'indole possédant un substituant amino et elle concerne un médicament ayant une efficacité biologique et des procédés de traitement du corps employant ces composés.

10 La demanderesse souligne le fait que, bien que l'on connaisse au moins des centaines (peut être des milliers) d'agonistes  $\beta_2$ , seul le salbutamol a été décrit comme ayant une activité anti-inflammatoire topique. On pense qu'aucune relation de la structure à l'activité permettant de prévoir une activité anti-inflammatoire topique n'est  
15 connue dans l'état de la technique actuellement. La technique de la localisation est très imprévisible.

L'inflammation est présente dans la plupart des maladies de la peau. Toute une série de maladies de la peau et de conditions inflammatoires, y compris du type aigu et du type chronique, a conduit à pour-  
20 suivre les recherches de médicaments anti-inflammatoires.

L'introduction des stéroïdes a procuré aux dermatologues une classe d'agents anti-inflammatoires présentant une activité thérapeutique vis-à-vis d'un large spectre de maladies inflammatoires de la peau. Cependant, l'effet des stéroïdes dans de nombreuses conditions  
25 inflammatoires, particulièrement dans celles de nature chronique, n'est que palliatif et nécessite un usage prolongé. Cet usage prolongé des stéroïdes occasionne également divers effets nocifs, y compris l'atrophie de la peau, des stries, des télangiectasie, de l'acné stéroïde et de la suppression adrénalique, spécialement chez les enfants. De plus,

dans diverses maladies inflammatoires chroniques de la peau, la fin de la thérapie par les stéroïdes a conduit à la réapparition des symptômes inflammatoires et ceci quelquefois avec une intensité accrue. En réponse aux inconvénients de l'utilisation des stéroïdes, dans les dernières

5 20 années de nombreux agents anti-inflammatoires non stéroïdes nouveaux (c'est-à-dire: NSAIA) ont été mis au point pour être utilisés dans diverses maladies, y compris les maladies rhumatismales. Ces composés apparaissent généralement comme étant exempts de quelques uns des effets nocifs des stéroïdes, spécialement atrophie du tissu, suppression

10 adrénalique, ou autres effets rebonds moins sévères.

Une classe de composés compris dans le groupe des NSAIA consiste en un groupe de composés qui sont des inhibiteurs de la synthétase prostaglandine. Ces produits sont généralement actifs dans la réduction de l'érythème induit par UVB (c'est-à-dire érythème induit par la lumière

15 ultra-violette) chez les cobayes; mais ces matières sont seulement légèrement actives ou sont inactives dans d'autres tests concernant la dermatite, y compris les essais de l'huile de croton et de l'oxazolone pour l'oedème de l'oreille décrit plus en détail dans les exemples ci-dessous. D'autres classes de composés non stéroïdes ayant une activité

20 inflammation topique sont donc intéressantes.

Les agonistes adrénergiques (y compris les agonistes  $\beta_1$  et  $\beta_2$ ) sont des composés qui ont été proposés pour agir par l'intermédiaire de la stimulation de la cyclase adénylate, conduisant à la conversion du triphosphate de l'adénosine (c'est-à-dire ATP) en 3',5'-adénosine mono-

25 phosphate cyclique (c'est-à-dire C-AMP). (Voir, par exemple, R. J. Brittain et coll., Adv. Drug Res. 5, 197, 1970). Les parois de sensiblement toutes les cellules de mammifères possédant un noyau contiennent l'enzyme cyclase adénylate qui est stimulé par divers composés, y compris la prostaglandine E et les médicaments  $\beta$ -adrénergiques.

30 L'activité de la cyclase adénylate a été indiquée comme étant présente dans l'épiderme de l'homme et de l'animal. Des désordres de l'activité de la cyclase adénylate et des niveaux de C-AMP ont été signalés dans des maladies proliférantes de la peau telles que eczéma, psoriasis, hyperkératose épidermolytique et ichthyosis lamellaire.

35 En bref, les agonistes  $\beta$  représentent une classe de composés qui stimule le système adrénergique du corps humain.

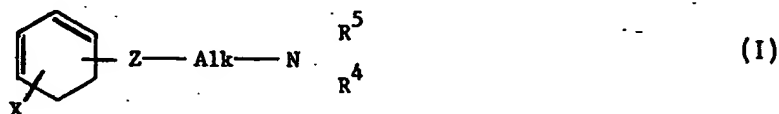
Les matières classées comme agonistes  $\beta$  sont des agonistes  $\beta$  qui réagissent de façon sélective avec les récepteurs  $\beta_1$  et déclenchent une

stimulation cardiaque.

Les matières classées comme agonistes  $\beta_2$  réagissent sélectivement avec les récepteurs  $\beta_2$  présents dans les muscles lisses des vaisseaux sanguins et les bronches; ces produits déclenchent une dilatation des bronches et une dilatation des vaisseaux.

Dans le brevet US n° 4 323 475 de G. Jones, 6 avril 1982, sont décrites des catécholamines disubstituées (pouvant être ou ne pas être des agonistes  $\beta_2$ ) possédant une activité anti-inflammatoire topique.

Dans le brevet US n° 3 341 584 de Larsen et coll., sont décrites des sulfonanilides ayant la formule générale I:



Comme décrit dans ce brevet, les sulfonanilides de formule I dans lesquels Z représente CHOH, sont des phénéthanomamines pharmacologiquement actives présentant des actions qui, soit ressemblent aux effets des hormones médullaires adrénaliques ou des neurotransmetteurs adrénérgiques, soit s'opposent aux effets des hormones médullaires adrénaliques ou des neurotransmetteurs adrénérgiques. Les phénalkanolamines, dont le noyau est substitué par un radical alkyle ou aryl-sulfonamido, ont des effets pharmacologiques utiles les rendant propres à divers usages, tels que: vasopresseurs, vopodépresseurs, analgésiques, broncho-dilatateurs, stimulants  $\alpha$ -récepteurs, stimulants  $\beta$ -récepteurs, agents bloquants  $\alpha$ -récepteurs, agents bloquants  $\beta$ -récepteurs, dépresseurs de muscles lisses genre papavérine, ou agents anti-inflammatoires utiles dans le contrôle ou la prévention de l'anaphylaxie.

L'anaphylaxie est définie dans le McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, deuxième édition, 1978, comme une hypersensitivité faisant suite à une injection parentérale d'un antigène, dans laquelle une réaction allergique locale ou systémique se produit lorsque l'antigène est réintroduit après un certain temps. Le terme topique est défini comme étant "local ou conçu pour une application locale" et ce terme est utilisé ici pour cette application. Donc, étant donné que l'anaphylaxie et les inflammations topiques sont des conditions physiologiquement différentes, un médicament utile au traitement

de l'une de ces conditions n'est généralement pas utile dans le traitement de l'autre condition.

Dans le brevet US 3 801 631 de Comer et coll., délivré le 2 avril 1974, est décrite la 2-hydroxy-5'-[1-hydroxy-2-(2-méthyl-1-phényl-2-propylamino)éthyl]méthanesulfone-anilide, appelée Zinterol (qui est incluse dans la classe large des amides d'acide sulfonique décrit dans le brevet US n° 3 341 584 cité ci-dessus). Le Zinterol y est décrit comme un agent anorexigène puissant, comme bronchodilatateur actif par voie orale et comme ayant une activité analgésique.

Dans l'article "Adrenergic Sulfonanilides. 4. Centrally Active  $\beta$ -adrenergic Agonists", de D. L. Temple et coll., Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 19, n° 5, pages 626-633 (1976), le Zinterol (composé n° 43) est décrit comme anorexigène puissant et comme antagoniste narcotique.

De plus, dans le brevet US n° 3 919 424 et dans le brevet US n° 3 993 776, est donné une autre description des utilisations du Zinterol.

Le salbutamol est un agoniste  $\beta_2$ . Ce produit est décrit dans R. Seely et coll., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 159, 223 (1978) comme étant utile en tant qu'agent anti-inflammatoire topique.

La synthèse du salbutamol est décrite dans "Drugs of the Future" IV, 629 (1979). Le salbutamol y est indiqué comme étant utile en tant qu'agent anti-inflammatoire lorsqu'il est appliqué localement. Il est en outre indiqué que le salbutamol administré par voie orale pour le contrôle de l'asthme se compare favorablement avec des drogues analogues. Un mécanisme de l'action du salbutamol est proposé. (cf. page 631 de la référence indiquée).

Une publication de 1980 par Saichirou Seo et coll., "Inhibition of Adjuvant Arthritis by Salbutamol and Aminophylline", European J. of Pharmacology, 63, 267-274, 1980, décrit l'inhibition de l'enflure des pattes de souris par injection de combinaisons de salbutamol et d'aminophylline.

D'autres produits présentant quelques similitudes de structures avec le zinterol et possédant une activité anti-inflammatoire topique sont décrits dans le brevet US n° 4 323-575 de Jones. Ces produits peuvent être ou ne pas être des agonistes  $\beta$  et seul un test pourrait déterminer s'ils le sont.

Dans le brevet US n° 4 088 756 de Voorhees, sont décrits d'autres agonistes- $\beta$  qui peuvent avoir ou ne pas avoir une activité anti-inflammatoire.

5 Cependant, comme décrit plus en détail ci-dessous, les agonistes  $\beta_2$  qui seront des agents anti-inflammatoires topiques efficaces ne peuvent pas être prévus avec un degré raisonnable de certitude. Après beaucoup d'expérimentation, la demanderesse a trouvé que presque tous les agonistes  $\beta_2$  qu'ils ont testé pour déterminer cette activité étaient soit inefficaces, soit hautement toxiques, soit les deux à la fois.

10 Donc, en dépit de ce qui est connu dans l'art antérieur, il existe un besoin continu de drogues anti-inflammatoires non stéroïdes possédant une activité anti-inflammatoire suffisamment bonne et sans être toxique.

15 Une très grande quantité de documents antérieurs existe pour les composés agonistes  $\beta$ -adrénergiques de la série de la phénéthanolamine du type catéchol.

20 Larsen et coll., brevet US n° 3 341 584 cité ci-dessus, décrit largement des phénéthanolamines du type catéchol dans lesquelles l'un des groupes hydroxy du cycle phénylique est remplacé par un amido acide sulfonique, ce qui donne des composés ayant une activité biologique  $\beta$ -adrénergique.

25 Robinson, brevet US n° 2 908 691 du 13 octobre 1959, mentionne un large groupe d'hydroxy phénalkylaminoalkylindoles spécifiquement présenté pour ses divers effets sur le système nerveux central aussi bien qu'en tant qu'agent anti-sécrétion effectif dans la réduction de l'acidité gastrique. Le composé le plus pertinent de cette référence semble être le tartrate de 3-(2-(2-hydroxy-2-(3,4-dihydroxyphényl)éthyl-amino)propyl)indole. Ce composé est préparé dans l'exemple 7 de cette référence.

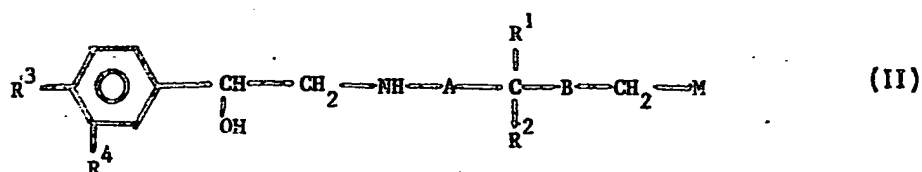
30 Un objet de la présente invention est un produit qui, lorsqu'il est placé dans un véhicule convenable, procure une composition qui, lorsqu'elle appliquée de façon topique, réduit la quantité d'inflammation topique d'un mammifère.

35 Un autre objet de la présente invention est une composition ayant la forme d'un baume, d'une crème, d'une lotion ou d'une autre formulation à appliquer de façon topique à un mammifère de façon à réduire ou empêcher le développement d'une inflammation de la peau.

Un autre objet de la présente invention est un procédé d'utilisation d'un composé (ou de composés dans un mélange) ayant en vue de réduire l'inflammation topique des mammifères.

Les objets décrits ci-dessus sont obtenus par les compositions de la présente invention, qui comprennent:

- (a) une quantité efficace pour produire un effet anti-inflammatoire topique d'au moins un composé (ou d'un ou plusieurs sel(s) ou solvate(s) pharmaceutiquement acceptable(s) de celui-ci (ceux-ci)) parmi le groupe constitué de composés ayant la formule générale II:



dans laquelle:

$\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représentent indépendamment l'un de l'autre H ou un groupe alkyle inférieur, pourvu que  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  ne puissent pas représenter ensemble un hydrogène;

M représente soit H, soit un groupe phényle, soit un groupe indole de formule (a)



(a)

A représente  $(-\text{CH}_2-)_n$  dans lequel n est un entier égal à 0, 1 ou 2; et

B représente  $(-\text{CH}_2)_m$  dans lequel m est égal à 0, 1 ou 2;

$\text{R}^3$  représente soit  $-\text{OH}$ , soit  $-\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ; et

$\text{R}^4$  représente soit  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$  ou  $-\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ , et

(b) un véhicule dermatologiquement acceptable pour ceux-ci.

Dans un aspect préféré de la présente invention,  $R^1$  et  $R^2$  représentent tous les deux des groupes méthyles et m et n sont tous les deux égaux à 0.

Un composé préféré à utiliser dans les méthodes et la composition de la présente invention est le composé de formule II dans laquelle:

- n est égal à 0;
- m est égal à 0;
- $R^1$  représente  $-CH_3$ ;
- $R^2$  représente  $-CH_3$ ;
- 10 M représente un phényle;
- $R^3$  représente  $-OH$ ; et
- $R^4$  représente  $-NH-SO_2-CH_3$ .

Ce composé est connu sous le nom de zinterol (que l'on appelle ci-après composé III).

15 Un autre composé préféré à utiliser dans les procédés et les compositions de la présente invention, c'est le composé de formule II dans laquelle:

- n est égal à 0;
- m est égal à 0;
- 20  $R^1$  représente  $-CH_3$ ;
- $R^2$  représente H;
- M est un groupe indole;
- $R^3$  représente  $-OH$ ; et
- $R^4$  représente  $-NH-SO_2-CH_3$ .

25 ce composé étant ci-après désigné composé IV.

Un autre composé préféré à utiliser dans les méthodes et les compositions de la présente invention, c'est le composé de formule II dans laquelle:

- n est égal à 0;
- 30 m est égal à 0;
- $R^1$  et  $R^2$  représentent tous les deux  $-CH_3$ ;
- M est un groupe indole;
- $R^3$  représente  $-OH$ ; et
- $R^4$  représente  $-NH-SO_2-CH_3$ .

35 ce composé étant ci-après désigné sous le nom de composé V ou azazinterol.

Un autre composé préféré à utiliser dans les méthodes et les



compositions de la présente invention, c'est le composé de formule II dans laquelle:

- n est égal à 0;
- m est égal à 0;
- 5  $R^1$  et  $R^2$  représentent tous les deux  $-CH_3$ ;
- M représente un hydrogène; et
- $R^3$  et  $R^4$  représentent tous les deux  $-OCO-\text{C}_6\text{H}_4-CH_3$ .

Ce composé est ci-après désigné sous le nom de bitolterol et il est commercialement disponible pour être utilisé dans le traitement des allergies mais il n'a pas été décrit jusqu'à maintenant comme étant utile pour le traitement des inflammations topiques.

Selon un autre aspect de la présente invention, une méthode de réduction de l'inflammation topique des mammifères consiste: à appliquer un composé de formule II de façon topique aux mammifères de telle sorte qu'il en résulte une activité localisée (par opposition à systémique) contre l'inflammation topique.

En outre, selon la présente invention, une composition à appliquer de façon topique pour réduire le volume d'inflammation topique des mammifères comprend au moins un composé de formule II présent en quantité non toxique, suffisante pour réduire l'inflammation et présente dans une matière ou des matières constituant des pharmaceutiquement acceptables dans lesquelles A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  et M sont tels que décrits ci-dessus.

Selon un autre aspect préféré de l'invention, une composition à appliquer de façon topique comprend au moins un composé choisi dans le groupe constitué par le zinterol, le composé IV, le composé V et le bitolterol, au moins un composé d'entre ceux-ci étant présent en quantité suffisante pour réduire l'inflammation mais insuffisante pour être toxique et associé à un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

On souligne que le terme "topique" tel qu'utilisé à travers tout ce document signifie "local" ou "conçu" pour une application locale afin de produire un effet "local" sans que de préférence aucun effet systémique simultané ne se produise. Ainsi, les composés à utiliser dans les méthodes et les compositions selon l'invention peuvent être appliquées d'une façon quelconque parmi beaucoup d'autres pourvu qu'elles ne soient ni injectées, ni avalées. Elles peuvent être appliquées par exemple par voie cutanée, nasale, vaginale, rectale, optique et buccale. Elles sont utilisées avec un véhicule dermatologiquement acceptable, de préférence

choisi, de telle sorte que l'absorption systémique de l'ingrédient actif soit empêchée ou réduite.

La présente invention concerne aussi des agents anti-asthmiques qui sont des bronchodilatateurs et des inhibiteurs puissants tout en étant sélectifs de la contraction du muscle lisse. Les puissances et les sélectivités de ces agents dans l'inhibition de la contraction du muscle lisse causée par la libération induite par un antigène de médiateur chimique a été démontrée dans des tests pharmacologiques utilisant des anneaux de la trachée de cobayes immunisés. Ces agents comprennent le composé IV et le composé V et leur produit de solvation et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et l'invention comprend leur utilisation comme agents anti-asthmiques.

Le(s) composé(s) qui sont à placer dans un véhicule de façon à fournir une (des) composition(s) convenant à l'utilisation topique en tant que préparation(s) anti-inflammatoire(s) chez les mammifères sont les composés de formule II cités ci-dessus (ou leurs sels et leurs produits de solvation pharmaceutiquement acceptables) dans lesquels:

- M est soit un groupe phényle, soit un groupe indole ou un hydrogène,
- A représente  $(-CH_2-)_n$  et n est égal à 0, 1 ou 2,
- B représente  $(-CH_2-)_m$  m est égal à 0, 1 ou 2;
- $R^1$  et  $R^2$  représentent indépendamment H ou un groupe alkyle inférieur, pourvu que  $R^1$  et  $R^2$  ne puissent pas représenter ensemble un hydrogène;
- $R^3$  représente soit -OH, soit  $-OCO-C_6H_4-CH_3$ ; et
- $R^4$  représente soit  $-NH-SO_2-CH_3$ , soit  $-OCO-C_6H_4-CH_3$ .

La demanderesse souhaite souligner le fait qu'ils ont testé de nombreuses agonistes  $\beta_2$  adrénergiques (tous étant analogues au zinterol).

Sur approximativement 45 de ces composés, quatre seulement présentent une activité anti-inflammatoire topique raisonnablement élevée sans présenter de toxicité apparente dans les tests décrits dans les exemples ci-dessous. Le reste de ces composés présente, d'autre part, soit une toxicité lorsqu'ils sont appliqués de façon topique aux animaux des test, soit une activité anti-inflammatoire inefficace et/ou inconsistante, soit les deux.

Le(s) composé(s) à placer dans un véhicule de façon à procurer

une composition convenant à l'utilisation topique en tant que préparation anti-inflammatoire pour les mammifères sont préparés de la façon suivante.

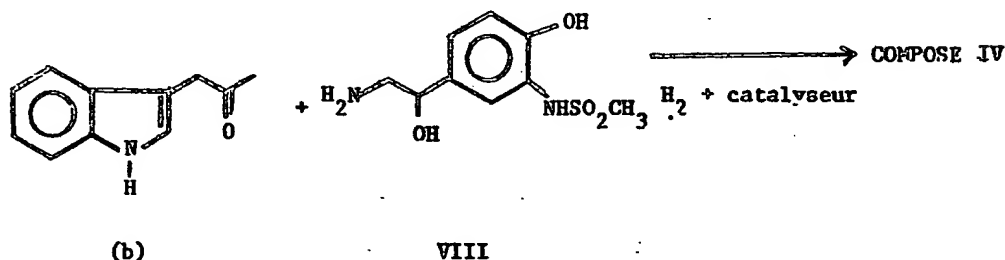
La préparation du zintérol est décrite en détail dans le brevet  
 5 US n° 3 801 631 de William T. Comer et coll., "2'-hydroxy-5'-(1-hydroxy-2-(2-méthyl-1-phényl-2-propylamino)éthyl)méthanesulfonanilide et ses sels"; et le contenu de ce brevet est incorporé ici à titre de référence.

Tel qu'utilisé ici, Me représente un groupe méthyle. La description détaillée de la préparation des composés IV et V est donnée ci-dessous. Les composés IV et V peuvent être préparés par choix entre deux méthodes générales. La première méthode de synthèse est indiquée ci-après.

#### Méthode 1

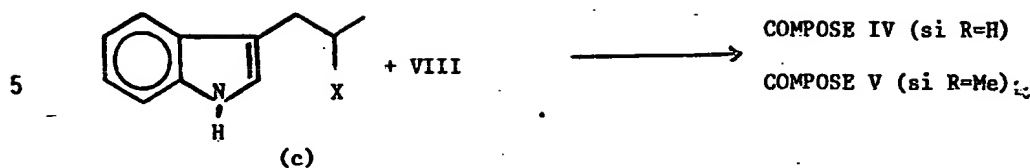
15

20



Cette méthode comprend l'amination réductrice d'un composé indolylcarbonyle par une phénéthanolamine appropriée. Le choix des réactifs et les  
 25 conditions des aminations réductrices sont bien connus de l'homme de l'art. En général, la réaction est mise en oeuvre en secouant une solution du composé carbonyle approprié et l'amine phénolique dans un solvant tel qu'un alkanol inférieur, par exemple le méthanol en présence d'un catalyseur d'hydrogénation, par exemple un catalyseur à base de  
 30 métal noble tel qu'oxyde de platine dans une atmosphère d'hydrogène. Ou encore, la réaction peut aussi être mise en oeuvre par étape en formant tout d'abord le produit de condensation du composé carbonyle et de l'amine phénolique et en conduisant ensuite l'hydrogénation en tant qu'opération séparée.

35 Une variante de la méthode de synthèse 1 implique un déplacement nucléophile par l'amine phénolique sur un halogénure d'indolylalkyle ou un équivalent. Ceci est indiqué ci-dessous sous le nom de méthode 1A.

Méthode 1A

dans laquelle:

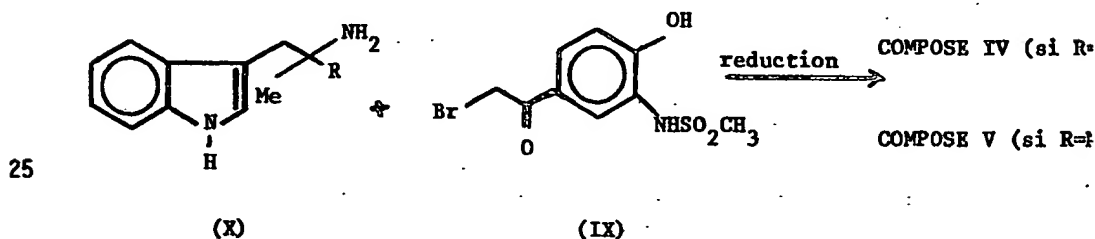
X représente un groupe partant typique tel qu'un halogénure, un  
10 tosylate, etc.

De nouveau, le choix des conditions de la réaction et des réactifs pour  
les réactions de déplacement nucléophiles sont bien connus et elles  
sont familières à celui qui possède la pratique des arts chimiques.

Le second procédé que l'on peut utiliser pour la préparation du  
15 composé IV ou du composé V est représenté ci-dessous sous le nom de  
méthode de synthèse générale II. Cette méthode générale peut aussi être  
utilisée pour la préparation du composé V tel que représenté.

Méthode 2

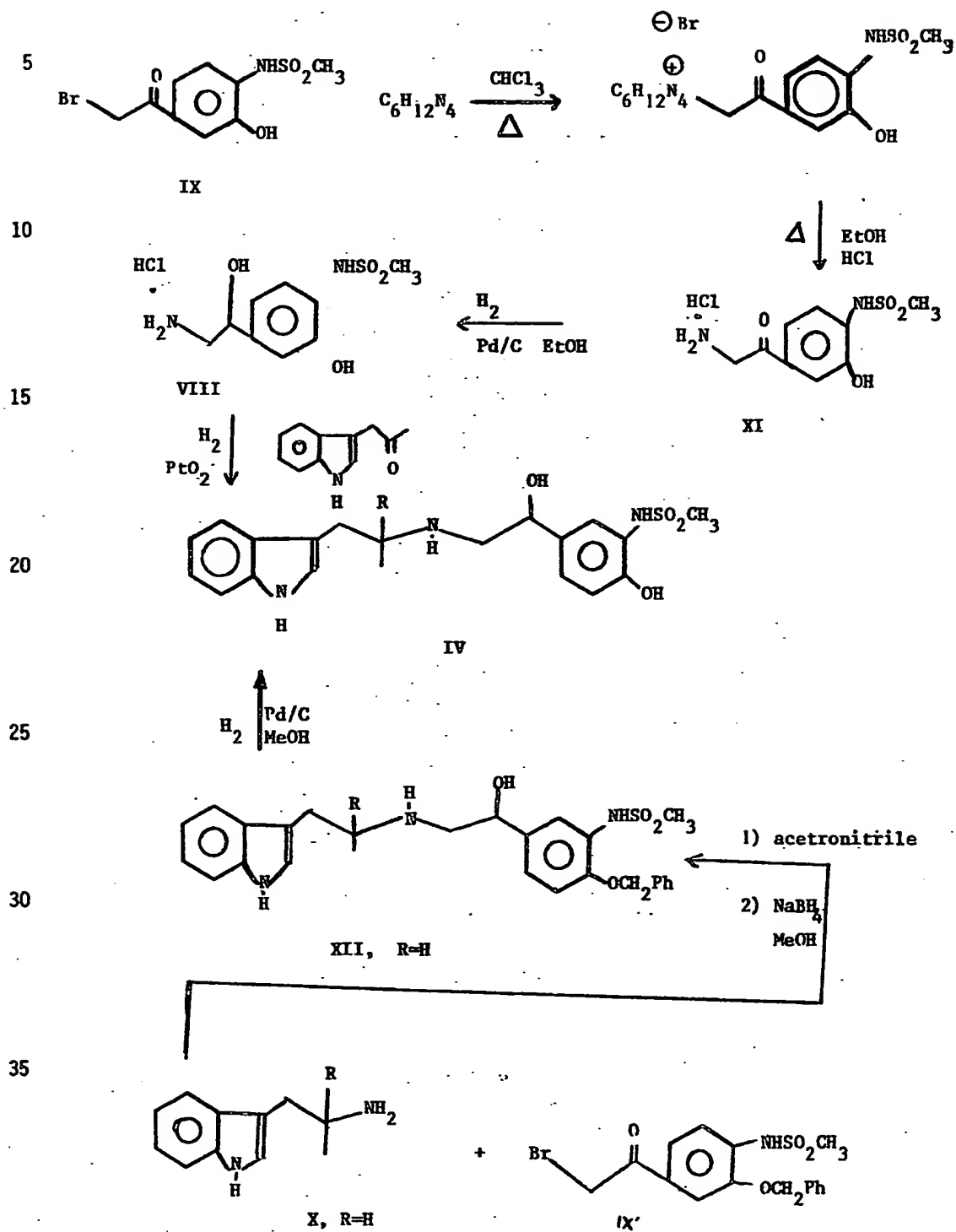
20



30 Ce procédé comprend l'alkylation de la bromocétone phénolique par  
une indolylalkylamine appropriée-suivie d'une réduction du groupe carbo-  
nyle en alcool secondaire. En pratique, le groupe OH phénolique est  
protégé pendant la réaction de déplacement nucléophile. Ceci est fait  
pour prévenir la participation par le groupe phénolique à une attaque  
nucléophile par lui-même donnant ainsi naissance à des sous-produits  
éthers indésirés. Généralement, cette protection se fait via un groupe  
35 benzyle qui est ensuite éliminé par réduction catalytique.

Ces méthodes générales de synthèse ont été incorporées dans les  
schémas de synthèse effectifs utilisés pour produire les composés IV et  
V. Ces schémas spécifiques sont décrits ci-dessous.

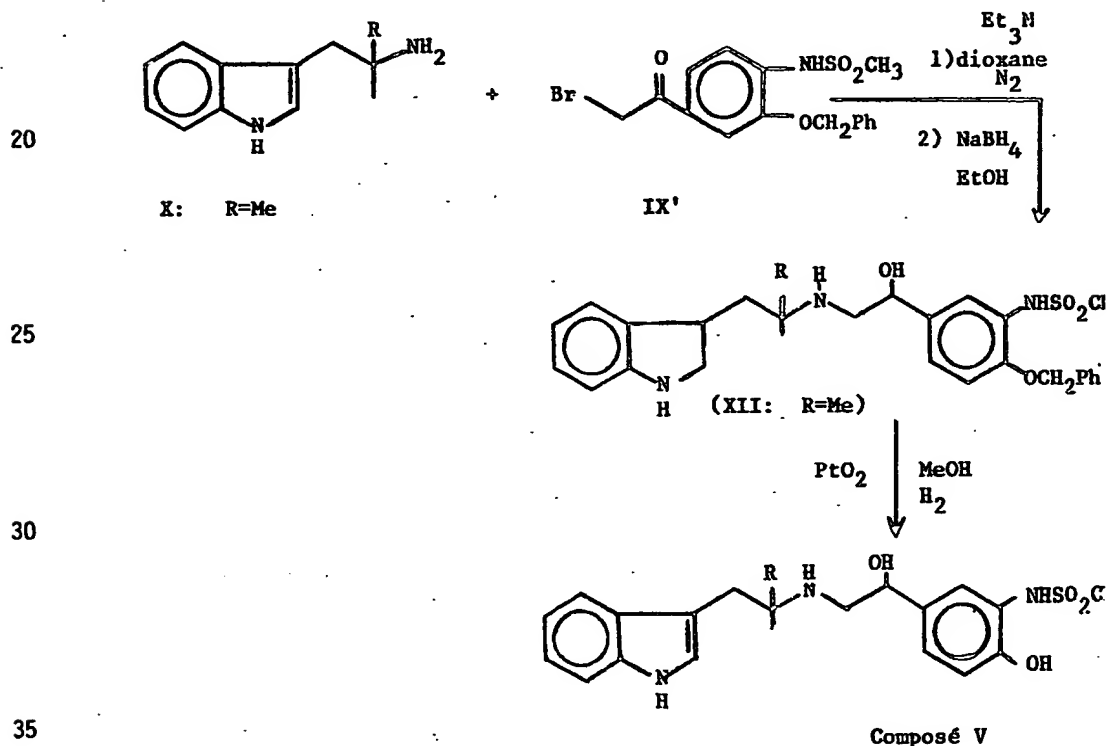
## Schéma A: préparation du composé IV



Le schéma A décrit la préparation du composé IV. Deux voies sont décrites toutes deux commençant avec l'une des bromocétone IX et IX'. Dans le trajet supérieur, on fait réagir IX avec l'hexaméthylènetétramine ( $C_6H_{12}N_4$ ) pour donner un sel quaternaire que l'on convertit en aminocétone XI que l'on fait suivre d'une hydrogénation catalytique en phénéthanolamine VIII. L'alkylation par réduction de la 3-indolylacétone avec VIII donne le composé du titre IV tel que représenté. Le trajet inférieur et que l'on préfère employer passe par l'intermédiaire d'une attaque nucléophile de l'indolylamine X ou IX' (l'analogue O-benzylé de IX) que l'on fait suivre d'une réduction par un borohydrure pour donner le groupe intermédiaire phénolique bloqué par un benzyle (XII: R=H) tel que représenté qui est à son tour réduit par voie catalytique pour donner le produit final désiré.

## Schéma B: préparation du composé V

15



Le schéma B décrit la préparation du composé V en utilisant sensiblement le même trajet que celui représenté dans la partie inférieure

du schéma A ci-dessus. Dans le schéma B, on fait réagir l'indolylamine appropriée avec IX' et le produit d'addition qui en résulte est réduit avec un borohydrure pour donner le composé phénolique protégé (XII: R=Me) tel que représenté qui est ensuite converti par une hydrogénation catalytique pour donner le composé en rubrique recherché, le composé V.

Les deux schémas de synthèse ci-dessus seront illustrés par des exemples avec plus de détail ci-dessous. Les composés intermédiaires utilisés dans ces synthèses sont soit disponibles dans le commerce, par exemple la 3-indolylacétone, soit sont décrits dans la littérature chimique, tels que les références citées dans la partie ci-dessus formant l'arrière plan de l'invention.

La préparation du bitoltérol est décrite dans le brevet US n° 4 138 581, et cette description est incorporée ici à titre de référence.

Pour l'utilisation médicale, les sels et les produits de solvatisation pharmaceutiquement acceptables sont les complexes dans lesquels le solvant, le cation métallique ou l'anion acide ne contribuent pas de façon significative à la toxicité ou à l'activité pharmacologique de l'ion organique du médicament. Le groupe sulfonamido est la fonction acide utilisée dans la formation du sel métallique. Des exemples de sels métalliques comprennent les sels de sodium, potassium, calcium, magnésium, aluminium et zinc. Les sels de métaux et d'addition d'acide sont respectivement obtenus soit par réaction du composé sélectionné avec une base métallique convenable pour former un sel de métal, soit avec un acide organique ou minéral pour former un sel d'addition d'acide, de préférence par contact en solution ou par l'une quelconque des méthodes classiques détaillées dans la littérature et disponibles à tout praticien expérimenté. Des acides organiques utiles sont par exemple les acides carboxyliques tels que l'acide maléique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide propionique, l'acide fumarique, l'acide iséthionique, l'acide succinique, l'acide pamoïque, l'acide cyclamique, l'acide pavalique et analogue. Des acides minéraux utiles sont par exemple les acides hydrohalogénés (tels que, HCl, HBr, HI), l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et analogue.

Les produits de solvatisation tels qu'utilisés ici sont des complexes comprenant la molécule d'un médicament organique et une partie solvant de formule ROH, dans laquelle R représente le plus communément

l'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub> ou C<sub>4</sub>. Le produit de solvatation le plus répandu est l'hydrate.

Il faut également comprendre que les composés selon la présente invention comprennent toutes les formes isomères optiques, c'est-à-dire des mélanges d'énantiomères, par exemple les modifications racémiques aussi bien que les énantiomères et les diastéréomères individuels. Les isomères optiques individuels de la classe de la phénéthanolamine dont les composés selon la présente invention sont des membres ont le plus généralement été obtenus par l'une d'entre quatre méthodes de base. Ces méthodes sont:

- 1) la recristallisation fractionnée de dérivés de sels d'acide chiraux;
- 2) la dérivatisation avec un réactif organique chiral, la résolution et la régénération du composé original sous sa forme isomère optique;
- 3) synthèse de l'isomère optique simple en utilisant des intermédiaires chiraux; et
- 4) chromatographie sur colonne en utilisant des phases stationnaires chirales.

L'application de ces diverses méthodes sont bien connues aux praticiens expérimentés.

Les composés cités ci-dessus qui doivent être placés dans un véhicule de façon à fournir des compositions convenant à l'utilisation topique en tant que préparation anti-inflammatoire chez les mammifères peuvent être placées dans les véhicules suivants. Les mélanges résultant sont les préparations pharmaceutiques selon l'invention. Le véhicule peut être une matière non toxique quelconque ou un mélange de matières convenant à l'utilisation dans la préparation de baumes, onguents, lotions, pulvérisations, suppositoires et autres médicaments semblables pharmaceutiquement acceptables. En outre, le véhicule sera de préférence choisi de façon à empêcher ou réduire l'absorption systémique des matières actives et il ne doit pas réagir avec le(s) ingrédient(s) actif(s) décrit(s) ci-dessus. En outre, le(s) ingrédient(s) actif(s) doit(dont) être à la fois soluble(s) dans le véhicule et il doit être libéré par le véhicule de façon topique. En outre, les mélanges ainsi formés seront de préférence stables sur une période de temps prolongée, par exemple de l'ordre de quelques mois ou de quelques années.

Le(s) ingrédient(s) actif(s) est(sont) généralement dissous dans un composant du véhicule. Par exemple, le chlorhydrate de zinterol est à la fois soluble dans l'eau et soluble tout au moins dans une certaine



mesure dans diverses matières organiques. Pour les applications topiques sur la peau, étant donné qu'il y a à la fois une phase aqueuse et une phase non aqueuse dans la peau, à la fois les parties solubles dans l'eau et solubles dans l'huile du véhicule passeront par perméation à travers la peau. Cependant, pour l'utilisation topique, le véhicule doit comporter quelque phase organique (par exemple, pétrole ou huile minérale).

Les véhicules destinés à porter les ingrédients actifs dans la peau, par exemples crèmes, lotions, gels, baumes, suppositoires et pulvérisations, aussi bien que leurs méthodes de préparation sont bien connus dans l'état de la technique. Dans la présente invention, au moins un ingrédient actif sera dissous dans une partie du véhicule dans lequel il est soluble et le mélange qui en résulte sera alors mélangé d'une façon convenable quelconque avec les ingrédients restants du véhicule.

La quantité relative de véhicule à mélanger avec le(s) ingrédient(s) actif(s) (c'est-à-dire avec les composés décrits ci-dessus) pour former les mélanges selon l'invention sera sélectionnée en fonction de la solubilité du(des) ingrédient(s) actif(s) dans le véhicule. Cependant, on pense que la concentration optimum est généralement le point de saturation. Cependant, pour le chlorhydrate de zinterol, on a trouvé que la concentration optimum de celui-ci dans un véhicule à base de crème était de 0,2 poids/volume pour cent, bien que jusqu'à 0,7 poids/volume pour cent de celui-ci se dissolve dans les crèmes.

Les mélanges selon l'invention seront administrés de la façon suivante. Sur la base de tests décrits dans les exemples ci-dessous, les mélanges selon l'invention préparés à partir d'ingrédient(s) actif(s) dans un véhicule convenable doivent être appliqués aussitôt que possible après que la peau soit venue au contact de(s) matière(s) qui ont causées l'inflammation à traiter.

Les mélanges selon l'invention doivent être appliqués directement sur la zone de l'inflammation pour produire un effet localisé. Bien que pour le salbutamol (discuté ci-dessus), un effet systémique ait été noté, aucun effet de cette sorte n'a été trouvé dans les tests préliminaires faits sur les matières utilisées selon la présente invention. C'est un avantage de ne pas avoir d'effet systémique et d'avoir une absorption minimum de ces matières.

En outre, l'essai biologique des composés IV et V démontre qu'ils

possèdent une action bronchodilatatrice intrinsèque et qu'ils sont susceptible de supprimer la contraction trachéale induite par un antigène. Cette réponse contractile à un antigène a été caractérisée comme étant constituée d'un spasme initial causé par la libération d'une histamine préformée suivi d'une contraction soutenue due à la libération d'une SRS-A (substance d'anaphylaxie à réaction lente) nouvellement synthétisée (cf. Brocklehurst: The Release of Histamine and Formation of a Slow-Reacting Substance (SRS-A) During Anaphylactic Shock, *Journal Physiology*, 151:416-435, 1960). L'aptitude des composés en rubrique à inhiber la réponse contractile provoquée par la SRS-A avec une puissance inhibitrice significativement plus importante par comparaison avec la réponse contractile à l'histamine libérée présente un avantage de sélectivité au bénéfice des composés en rubrique qui rendent ceux-ci particulièrement utiles comme agents anti-asthmiques. L'utilité des composés IV et V à cet égard peut être démontrée par différents tests pharmacologiques qui comprennent l'inhibition du spasme bronchique induit par la méthacholine chez les rats et l'inhibition de la contraction du muscle lisse causée par la libération induite par un antigène de médiateurs chimiques dans les anneaux trachéiques isolés provenant de cobayes immunisés. Cette dernière méthode a été adaptée de Adams et Lichtenstein: In Vitro Studies of Antigen-induced Bronchospasm: Effective Antihistamine and SRS-A Antagonist on Response of Sensitized Guinea Pig and Human Airways to Antigen. *Journal of Immunol.*, 122:555-562, (1979).

Pour l'utilisation comme anti-asthmiques, les procédés thérapeutiques selon la présente invention comprennent l'administration systémique à la fois par les voies orales et parentérales aussi bien que par inhalation d'une quantité efficace non toxique du composé IV ou du composé V ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci. Par "quantité efficace" on entend signifier une dose qui exerce l'activité pharmacologique désirée, telle que celle exposée ci-dessous, sans provoquer d'effets secondaires toxiques indus lorsque administrée à un mammifère qui a besoin de ce traitement. Le dosage doit varier en fonction du sujet et de la voie d'administration choisie, l'intervalle attendu étant d'environ 0,1 mcg à 100 mg/kg de poids du corps d'un composé de formule IV ou V ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci procurant généralement l'effet thérapeutique désiré.

Les composés IV et V peuvent entrer dans des formules selon la

pratique pharmaceutique classique pour procurer des compositions pharmaceutiques sous forme de dosage unitaire comprenant par exemple pastilles, cachets, poudres, granulés, émulsions, suspensions et analogues. Ces préparations contiennent l'ingrédient actif, habituellement en mélange avec des excipients pharmaceutiques non toxiques pour donner des formes de dosage solides ou existent sous forme de solutions, suspensions ou émulsions pour donner une préparation liquide. Il faut comprendre que d'autres pratiques pharmaceutiques classiques s'appliquent également, telles que l'addition d'agents édulcorants ou de parfums ou l'utilisation de liants, etc. En outre, les compositions peuvent aussi contenir d'autres agents d'absorption, des agents de stabilisation, des agents mouillants et des tampons.

En outre, les préparations liquides des composés IV et V peuvent être utilisées pour l'administration par inhalation et être données par exemple par nébulisation. Les présents composés peuvent aussi être administrés sous forme de poudre par insufflation constituée d'un mélange d'ingrédients en poudre inerte mélangés avec une quantité appropriée du présent composé présentant une dimension de particule appropriée que l'on administre à l'aide d'un dispositif d'insufflation de poudre. Généralement, une partie de médicament micronisé est mélangée avec 50 parties de lactose USP ayant des propriétés microbiennes appropriées. Ce mélange est encapsulé pour être utilisé dans un dispositif d'insufflation convenable. Avant usage, la capsule doit être ponctionnée ou ouverte pour permettre la libération du mélange du poudre.

#### 25 EXEMPLES

Dans les exemples 1 à 4, on a utilisé les types suivants de tests (c'est-à-dire modèles) sur les animaux. Ceux-ci ont été:

- (1) oedème de l'oreille induit par l'huile de croton chez les souris,
- 30 (2) oedème de l'oreille induit par l'oxazolone dans les souris et
- (3) érythème induit par UVB chez les cobayes.

#### EXEMPLE 1

Dans l'essai à l'huile de croton (qui est un test standard décrit en détail dans Tonelli et coll., Endocrinology, vol. 77, pp. 625-634, 1965, et qui incorporé ici à titre de référence) une application topique de 4% d'huile de croton dans l'éthanol (v/v) sur des oreilles de souris occasionne des oedèmes intersolidaire, de la vasodilatation, et une infiltration de leucocyte polymorphonucléaire dans le derme, conduisant à

un accroissement par rapport à la normale du poids de l'oreille d'environ 70 à 100%. La réponse inflammatoire est proche du maximum en 6 heures. Dans les tests de l'huile de croton, 4% (en volume) d'huile de croton dans l'éthanol sont appliqués à l'aspect intérieur des deux oreilles de chaque souris à tester et diverses matières d'essai dans les systèmes de véhicule sont appliquées à l'aspect extérieur des oreilles immédiatement à la suite de l'application de l'huile de croton. Les animaux de contrôle sont exposés soit à l'huile de croton seule, soit à l'huile de croton et ensuite au véhicule seul.

Six heures après exposition à l'huile de croton et/ou à la matière à tester, les animaux sont sacrifiés; et des biopsies d'une partie définie d'oreilles sont pesées et comparées à celles obtenues à partir du véhicule témoin employé.

Les composés sont testés dans des solutions simples comprenant diméthylacétamide/acétone/éthanol (c'est-à-dire DMAC/A/E v/v 40/30/30) et N-méthyl pyrrolidone/éthanol (NMP/E v/v 50/50). Des contrôles comparatifs sont choisis sur la base de leur activité connue dans chacun des trois essais sur animaux décrits ci-dessus et compris dans chacun des trois tests (dans les exemples 1, 2 et 3): valérate d'hydrocortisone (HCV) dans l'huile de croton et essai à l'oxazolone, indométhacine (qui est un puissant agent anti-inflammation non stéroïdien du genre aspirine) dans le test UVB, et salbutamol (agoniste  $\beta_2$ , discuté ci-dessus dans la description de l'arrière plan de l'invention).

L'inhibition (en pour cent) de l'oedème induit de l'oreille de souris (ou érythème) de chacun des trois modèles (dans les exemples 1, 2 et 3) est calculée par la formule:

$$\frac{\text{Poids de l'oreille de témoin} - \text{poids de l'oreille testé}}{\text{poids de l'oreille témoin}} \times 100$$

L'essai à l'huile de croton apparaît être plus sensible aux agents anti-inflammatoires stéroïdiens qu'aux agents anti-inflammatoires non stéroïdiens genre aspirine. De façon inattendue, à la différence des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens genre aspirine, les agonistes  $\beta_2$  utilisés selon la présente invention sont efficaces dans la réduction de l'inflammation induite par l'huile de croton.

Les activités anti-inflammatoires d'approximativement 45 agonistes  $\beta_2$  sont évaluées par le test de l'oedème de l'oreille de souris induit par l'huile de croton (ce qui produit une dermatite aiguë); et les composés les plus actifs sont ensuite étudiés à l'aide du test de l'oedème de l'oreille de souris induit par l'oxazolone (qui produit une

dermatite allergique de contact) et dans le test de l'érythème induit par UVB chez les cobayes.

Sur le groupe d'approximativement 45 composés comprenant le zinterol et des produits analogues de celui-ci, quatre composés (l'un d'entre eux étant le zinterol) démontrent une activité anti-inflammatoire cutanée topique élevée à l'aide du test à l'huile de croton pour 1,6% poids/volume (poids/volume total d'éthanol + matière à tester). Ces quatre composés sont ensuite testés de façon topique à d'autres concentrations à l'aide du test à l'huile de croton et également de façon topique à l'aide du test à l'oxazolone et du test UVB. Dans ces tests, le zinterol apparaît comme étant le composé ayant l'activité la plus soutenue.

Ci-dessous dans le tableau I sont donnés les résultats du zinterol et du salbutamol et HCV\* (\* HCV = Valériate d'hydrocortisone) de contrôle pour 1,6 p/v en % et 0,2 p/v en % dans le test à l'huile de croton pour chacun des deux systèmes de solvant. Sont également compris dans le tableau I, les données du bitoltérol, agoniste  $\beta_2$  disponible dans le commerce qui a été auparavant utilisé comme composé anti-allergique mais dont l'utilité n'était pas connue auparavant en tant qu'agent topiquement actif contre les inflammations cutanées. Une comparaison directe du bitoltérol et du zinterol est effectuée. Tous deux présentent une activité anti-inflammatoire topique semblable.

Les résultats du tableau I montrent que dans le test à l'huile de croton, le zinterol pour 1,6 p/v % et pour 0,2 p/v % et le bitoltérol pour 1,6 p/v % conduisent tous à des réductions de bonnes à modérées de l'oedème de l'oreille et qu'ils sont équivalents à ou légèrement moins efficaces que le valérate d'hydrocortisone (c'est-à-dire HCV) mais sont plus efficaces que le salbutamol.

#### EXEMPLE 2

La sensibilisation au contact induit par l'oxazolone chez les souris est caractérisée par des oedèmes et une infiltration cellulaire, surtout du type monocyte, pour près de 100% d'augmentation du poids de l'oreille de la souris. Ce modèle est décrit en détail dans N. J. Lowe et coll., British J. of Dermatology, vol. 96, pp. 433-438, 1977, incorporé ici à titre de référence. Dans ce modèle, les produits à tester sont appliqués de façon topique à l'extérieur de l'oreille menacée de chaque animal subissant le test et ceci est immédiatement suivi de l'application l'oxazolone à l'intérieur de l'oreille. Les animaux sont

sacrifiés 8 ou 24 heures après traitement; et la biopsie d'une partie des oreilles est pesée et comparée aux contrôles qui sont traités comme décrit ci-dessus et exposés au véhicule seul.

TABLEAU I

5	Composé	% d'inhibition de l'œdème de l'oreille de la souris induit par l'huile de croton pour deux véhicules <sup>1</sup>			
		Dans DMAC/acétone/ETOH <sup>2</sup>		Dans NMP/ETOH <sup>3</sup>	
		1,6 p/v %	0,2 p/v %	1,6 p/v %	0,2 p/v %
10	Zinterol	69 <sup>a</sup> , 50 <sup>b</sup> 81 <sup>c</sup> , 66 <sup>d</sup> 63 <sup>e</sup> , 48 <sup>f</sup> 45 <sup>g</sup>	54 <sup>h</sup> , 34 <sup>i</sup> 29 <sup>j</sup> , 6 <sup>k</sup> 20 <sup>l</sup>	69 <sup>m</sup> , 63 <sup>n</sup> 70 <sup>o</sup> , 48 <sup>p</sup> 73 <sup>q</sup>	92 <sup>r</sup> , 58 <sup>s</sup> 56 <sup>t</sup> , 44 <sup>u</sup> 47 <sup>v</sup> , 38 <sup>x</sup> 34 <sup>y</sup> , 61 <sup>f</sup>
15	Bitolterol			6 <sup>l</sup>	42 <sup>x</sup> , 25 <sup>y</sup> 34 <sup>z</sup>
20	Salbutamol <sup>4</sup>	26 <sup>a</sup> , 0 <sup>b</sup>	-34 <sup>j*</sup> , -45 <sup>k</sup>	54 <sup>m</sup> , 49 <sup>n</sup> 23 <sup>o</sup> , 0 <sup>p</sup> 27 <sup>q</sup>	
25	HCV	78 <sup>c</sup> , 59 <sup>d</sup> 16 <sup>e</sup> , 48 <sup>f</sup> 49 <sup>g</sup>	25 <sup>j</sup> , 38 <sup>k</sup> 34 <sup>l</sup>	70 <sup>n</sup> , 71 <sup>q</sup>	71 <sup>r</sup> , 62 <sup>s</sup> 64 <sup>t</sup> , 67 <sup>y</sup> 73 <sup>v</sup>
30	<p>1 chaque valeur est la moyenne de 10 à 15 animaux. Dans ce test, on observe de 10 à 35% de variabilité.</p> <p>2 diméthylacétamide/acétone/éthanol (v/v, 40/40/30).</p> <p>3 N-méthyl 2-pyrrolidone/éthanol (v/v, 50/50).</p> <p>4 testé dans éthanol/H<sub>2</sub>O (50/50) à cause de limitations de solubilité.</p> <p>a à z les valeurs avec le même exposant alphabétique sont observées dans la même expérience.</p> <p>* le signe moins indique qu'il n'y a aucune inhibition mais plutôt une stimulation de l'inflammation.</p>				
35					

Le test à l'oxazolone montre une sensibilité aux médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens et relativement insensible aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. De nouveau, de façon inatten-

due, à la différence des non stéroïdiens du type de l'aspirine (tel que l'indométhacine), les agonistes  $\beta_2$  manifestent une activité anti-inflammatoire topique.

Dans le tableau II, on donne les résultats de tests quant au pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par l'oxazolone sur les oreilles de souris en utilisant diverses concentrations de zinterol, salbutamol ou d'HCV en tant qu'ingrédient actif pour l'oxazolone dans des systèmes à trois solvants de DMAC/acétone/éthanol (v/v 40/30/30).

A partir des résultats du tableau II dans l'essai à l'oxazolone, on peut observer que le zinterol pour 3 et 1,6% en poids manifeste une légère réduction de l'œdème de l'oreille sans effet lié à la dose et qu'il est égal au salbutamol mais légèrement moins actif que l'HCV.

Les composés des tableaux I et II peuvent être comparés directement.

TABLEAU II

Composé	% d'inhibition pour l'œdème induit par l'oxazolone dans l'oreille de la souris <sup>1, 2</sup>		% d'inhibition de l'œdème induit par l'oxazolone dans l'oreille de la souris <sup>2, 3</sup>	
	Concentration		Concentration	
	0,2 p/v %	1,6 p/v %	1,6 p/v %	3 p/v %
Zinterol	22 <sup>a</sup> , -17 <sup>b</sup>	48 <sup>c</sup> , 17 <sup>d</sup> 41 <sup>e</sup>	35 <sup>h</sup> , 30 <sup>i</sup> 14 <sup>j</sup> , 43 <sup>k</sup>	39 <sup>l</sup>
Salbutamol	-1a, -9 <sup>b</sup>	2 <sup>c</sup> , 0 <sup>d</sup>	21 <sup>h</sup> , 28 <sup>i</sup>	31 <sup>l</sup>
HCV	16a, 16 <sup>b</sup>	36 <sup>c</sup> , 27 <sup>d</sup>	38 <sup>h</sup> , 8 <sup>i</sup> 31 <sup>j</sup> , 42 <sup>k</sup>	39 <sup>l</sup>
<p>1 les agents ci-dessus sont testés dans DMAC/acétone/éthanol (v/v 40/30/30).</p> <p>2 chaque valeur est la moyenne de 10 à 15 animaux. Une variabilité d'approximativement 20 à 35% est observée dans ce test.</p> <p>3 les agents ci-dessus sont testés dans N-méthylpyrrolidone/éthanol (v/v 1/1).</p> <p>a à l les valeurs ayant le même exposant alphabétique sont observées dans la même expérience.</p>				

EXEMPLE 3

Une autre série de tests est entreprise pour des raisons d'exhaustivité, bien que l'on ne s'attende pas à ce que les agonistes  $\beta_2$  (qui sont des vasodilatateurs) présentent des résultats comparables aux agents non stéroïdiens genre aspirine (qui ne sont pas des vasodilatateurs). Dans le test UVB, un érythème cutané est induit chez des cobayes. Ce test est un test standard largement utilisé pour tester les agents anti-inflammatoires et il est décrit complètement dans K. F. Swingle, "Evaluation for Anti-Inflammatory Activity", dans Anti-Inflammatory Agents, vol. 2, édition Scherrer et Whitehouse, pp. 34-122, Londres: Academic Press, 1974, incorporé ici à titre de référence. Dans le modèle UVB, la matière à essayer est appliquée par voie topique aux sites irradiés immédiatement après l'exposition aux UVB. L'érythème est noté sur une échelle de 0 à 4, 3 et 6 heures après l'irradiation.

Sur le tableau III, les changements en pour cent dans l'érythème induit par UVB chez les cobayes à 3 et 6 heures après traitement avec le zinterol sont indiqués en même temps que les résultats du traitement avec le salbutamol et l'indométhacine.

Comme indiqué par les résultats du tableau III pour les essais à l'UVB, le zinterol à 3 et 1,6% en poids conduit à une activité de légère à modérée sans effet de dose apparent et qui est hautement variable. Des effets similaires sont observés avec le salbutamol. Cependant, l'indométhacine à 1% en poids montre une activité de bonne à très bonne sur une base consistante.

Les résultats indiqués ci-dessus dans les tableaux I, II et III sont résumés ci-dessous dans le tableau IV.

Sur la base du résumé du tableau IV, on peut conclure de façon valide que pour les mêmes concentrations, le zinterol apparaît être presque aussi effectif que l'HCV et plus effectif que le salbutamol dans l'essai à l'huile de croton. Le zinterol est donc un candidat prometteur pour réduire l'activité anti-inflammatoire chez les humains sur la base des données décrites ci-dessus. On s'attend à ce que le zinterol soit exempt de nombreux effets secondaires manifestés par la thérapie actuelle avec des stéroïdes.



5

10

15

20

25

30

**TABLEAU IV**  
**Activité anti-inflammatoire topique du Zinterol sur**  
**3 modèles d'animaux**  
**(salbutamol, HCV et indométhacine testés en tant que contrôle de**  
**comparaison)**

5

	Essai à l'huile de croton (oedème)	Essai à l'oxazo- lone (oedème)	Essai à l'UVB (érythème)
10 Zinterol	+++	+	+
Salbutamol	+	+	+
HCV	+++	+	NT <sup>1</sup>
15 Indomé- thacine	+	+	+++
Activité anti-inflammatoire et (intervalle d'inhibition en %) + = léger (30-44); ++ = modéré (45-49); et +++ = élevé (60%) <sup>1</sup> NT = non testé.			

20

**EXEMPLE 4**

Dans un test supplémentaire, ont été testés deux analogues du zinterol, les composés IV et V, et on a trouvé qu'ils présentaient une activité anti-inflammatoire comparable à celle du zinterol.

25

Dans ces tests, est étudié l'effet anti-inflammatoire de ces trois agonistes <sup>2</sup>, lorsqu'on les applique de façon topique à l'oedème de l'oreille induit par l'huile de croton chez les souris. Dans ces tests, 50 µl d'huile de croton à 4% en poids dans l'éthanol est appliqué sur l'intérieur des oreilles droite et gauche de souris suisse albinos, ce que l'on fait suivre immédiatement d'une application de 25 µl de suspensions de 0,02, 0,2 et 0,8% en poids du composé IV et du composé V dans un mélange N-méthyl-pyrrolidone/alcool éthylique (NMP/ETOH) à l'extérieur de chaque oreille. Les groupes de contrôle traités à l'huile de croton et non traités sont compris. Ces groupes de contrôle sont inclus dans les données comme décrit ci-dessus.

30

Six heures plus tard, les animaux sont sacrifiés avec du gaz CO<sub>2</sub> et une biopsie d'une partie de 8 mm de chaque oreille est prélevée et pesée immédiatement.

Les effets anti-inflammatoires des agents testés sont appréciés par comparaison des poids de biopsies des groupes d'essai et des groupes de contrôle.

Les résultats de ces trois essais pour diverses concentrations de la matière à tester dans NMP/ETOH sont indiqués ci-dessous dans le tableau V et ils montrent qu'à la fois le composé IV et le composé V sont comparables au zinterol dans la réduction de l'œdème de l'oreille de souris.

TABLEAU V

% de réduction du poids de l'œdème de l'oreille par comparaison aux oreilles de contrôle + S.D.

Concentration (%) <sup>**</sup>	Matières d'essai		
	Composé IV	Composé V	Zinterol
0,02	10,6	29,9	14,2
	25,6		23,6
moyenne $\pm$ S.D.	18,1 $\pm$ 10,6		18,9 $\pm$ 6,6
0,02	32,9	53,5	39,5
	48,7		66,2
	49,4		46,6
moyenne $\pm$ S.D.	43,7 $\pm$ 9,3		50,8 $\pm$ 13,8
0,8	61,6	69,9	68,2
	53,4		56,6
moyenne $\pm$ S.D.	57,7 $\pm$ 5,8		62,4 $\pm$ 8,2

\* poids/volume.

Les données indiquées sur la même ligne dans les tableaux III et V sont obtenues dans la même expérience et de ce fait une comparaison directe est possible.

On remarquera que les composés de formule II peuvent entrer dans une large variété de formulations par des moyens standards bien connus aux praticiens expérimentés. Ces formulations comprennent par exemple des pulvérisations nasales (une pulvérisation peut être préparée par exemple avec du trichloromonofluorométhane, du dichlorodifluorométhane,

et de l'acide oléique), des suppositoires rectaux, des suppositoires vaginaux, des baumes, crèmes, gels et lotions.

Les méthodes de préparation des composés IV et V et leurs effets biologiques apparaîtront plus en détail à partir de l'étude des exemples suivants et des revendications jointes qui sont données à titre d'illustration seulement et ne doivent pas être comprises comme une limitation de l'étendue de l'invention. Dans les exemples suivants, utilisés pour illustrer les procédés de synthèse précédents, les températures sont exprimées en degré Celsius et les points de fusion ne sont pas corrigés.

- 10 Les caractéristiques spectrales de résonance magnétique nucléaire (NMR) se réfèrent aux variations chimiques ( $\delta$ ) exprimées en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) servant de standard de référence. Les zones relatives indiquées pour les diverses variations et les données spectrales de NMR protonique correspondent au nombre d'atomes d'hydrogène d'un type fonctionnel particulier dans la molécule. La nature de la variation quant à sa multiplicité est indiquée sous forme de singulet large (bs), singulet (s), multiplet (m) ou doublet (d). Les abréviations employées sont DMSO- $d_6$  (dutérodiméthylsulfoxyde),  $CDCl_3$  (deutérochloroforme) et sont par ailleurs classiques. Les descriptions de spectres infrarouges (IR) comprennent seulement les longueurs d'ondes d'absorption ( $cm^{-1}$ ) ayant une valeur d'identification d'un groupe fonctionnel. Les déterminations IR sont employées en utilisant le bromure de potassium (KBr) comme diluant. Les analyses élémentaires sont indiquées en pour cent en poids.

25 EXEMPLE 5.

Chlorhydrate de 5'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-2'-hydroxyméthanesulfoneanilide (IX)

- A une solution agitée d'hexaméthylènetétramine (27,4 g, 0,19 mole) dans 650 ml de chloroforme, on ajoute par portion de la 5'-bromoacétyl-2'-hydroxyméthanesulfonanilide (IX; 40,0 g, 0,13 mole). La suspension qui en résulte est traitée au reflux pendant 16-18 heures, refroidie à la température ambiante et ensuite filtrée. Le solide obtenu est lavé au chloroforme et séché dans l'air pour donner 56,6 g (97,3%) de produit de sel quaternaire, point de fusion 165-167°.

- 35 Ce solide est dissous dans 400 ml d'éthanol et traité avec 65 ml d'HCl concentré. Un traitement au reflux de la solution qui en résulte pendant plusieurs minutes occasionne l'initiation de la précipitation dans la solution chaude. Le mélange est refroidi brusquement pour aider

à l'achèvement de la précipitation. Le solide, isolé par filtration, est lavé par agitation dans l'eau et il est refiltré. La recristallisation de cette matière dans un mélange méthanol/éther isopropylique donne un produit solide consistant en le chlorhydrate de 5'-glycyl-2'-hydroxy-méthanesulfonanilide, point de fusion 219-221°.

Une portion (7,3 g, 0,026 mole) de ce chlorhydrate d'aminocétone et 10% de palladium sur carbone (2,0 g) sont mis en suspension dans 200 ml d'éthanol à 90°C. Cette suspension chaude est réduite par agitation sous 4,2 bars d'hydrogène sur un appareil d'hydrogénation de Parr. Après 12 à 14 heures de secouage, le mélange d'hydrogénation est retiré de l'appareil de Parr et le catalyseur est éliminé par filtration. Le filtrat est concentré sous vide en un résidu solide blanc que l'on met en suspension dans un milieu alcool isopropylique/éther isopropylique et l'on refiltre, ce qui donne un rendement quantitatif de VIII sous la forme du chlorhydrate, point de fusion 179-180° (dec.).

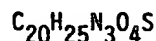
#### EXEMPLE 6

#### 2'-hydroxy-4'-(1-hydroxy-2-(3-indolyl)-2-propylamine)éthyl)-méthanesulfonanilide (composé IV)

Le chlorhydrate de VIII (5,65 g, 0,02 mole), préparé ci-dessus, est converti en base par mise en suspension dans 150 ml d'éthanol et ensuite par traitement avec 2,0 ml de NaOH 10,0 N ajoutés goutte à goutte avec agitation. Le solide original se dissout avec précipitation simultanée de NaCl. Le NaCl est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous vide en un résidu solide blanc que l'on dissout dans 100 ml de méthanol. Une alkylation réductrice est mise en oeuvre par addition d'acide acétique glacial (1,2 g, 0,02 mole) et de 3-indolyl-acétone (3,5 g, 0,02 mole), dilution de la solution qui en résulte à 150 ml avec de l'éthanol supplémentaire et ensuite addition de 0,2 g de PtO<sub>2</sub>. Cette suspension est hydrogénée sous 4,2 bars d'hydrogène jusqu'à ce que cesse l'absorption d'hydrogène (approximativement 4 heures). La suspension est enlevée de l'appareil d'hydrogénation, filtrée, et le filtrat est concentré sous vide en un résidu huileux que l'on dissout dans le méthanol chaud traité avec plusieurs gouttes d'acide acétique glacial. La dilution avec de l'éther éthylique et une agitation tout en refroidissant brusquement permet de recueillir par filtration un solide que l'on lave avec du méthanol, ce qui donne 4,7 g de l'acétate du composé IV, point de fusion 196,5-197° (déc.).

Ce produit est dissous dans une quantité minimum de diméthylformamide chaud, filtré et dilué avec une quantité égale d'eau, ce qui donne un précipité que l'on isole par filtration et on obtient la base libre du composé IV, point de fusion 198-199° (déc.).

5 A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivantes:

	C	H	N	S
10 - calculées ...	59,53	6,24	10,41	7,94
- trouvées ....	59,96	6,15	10,65	8,05

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,98 (3, m); 2,75 (5, m); 2,93 (3, s); 4,52 (1, m); 6,00 (4, bs); 7,15 (8, m).

IR (KBr): 750, 1125, 1150, 1240, 1280, 1325, 1500, 1610 et 2940 cm<sup>-1</sup>.

#### 15 EXEMPLE 7

##### Variante de préparation du composé IV

Une solution de 3-(2-aminopropyl)indole (11,0 g, 0,06 mole) dans 730 ml d'acétonitrile est agitée sous atmosphère d'azote alors que du 5'-bromoacétyl-2'-benzyloxyméthanésulfonanilide (12,5 g, 0,03 mole) est  
20 ajouté en une seule portion. Après agitation à la température ambiante, pendant 0,5 heure, on ajoute une solution froide de borohydrure de sodium (4,8 g, 0,126 mole) dans 219 ml de méthanol selon une goutte à goutte à une vitesse d'écoulement rapide. L'avancement de la réaction est suivi par disparition de la tâche de bromocétone obtenue par chroma-  
25 tographie en couche mince. Une quantité supplémentaire de borohydrure de sodium est quelquefois nécessaire pour l'extinction complète de l'aminocétone matière de départ. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est éliminé sous vide et le résidu est mis en suspension dans 0,5 l de H<sub>2</sub>O et il est traité avec NaOH 4N pour arriver à la solution complète.  
30 Cette solution est soigneusement lavée avec de l'éther et ensuite le pH est ajusté avec de l'acide acétique à pH 8. Le mélange qui en résulte est extrait avec du chlorure de méthylène, les extraits sont rassemblés et séchés (MgSO<sub>4</sub>) et ensuite concentrés sous vide, ce qui donne 14,5 g de gomme résiduaire.

35 Cette gomme peut être purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice, élution avec un mélange chloroforme/méthanol/hydroxyde d'ammonium (90/10/1), ce qui donne 11,6 g du dérivé benzyloxy du composé IV.

Le groupe protecteur O-benzyle est éliminé par hydrogénation d'un mélange du dérivé O-benzyle du composé IV (11,5 g, 0,02 mole) et 1,8 g de palladium sur carbone à 10% (rendu humide avec de l'éthanol absolu) dans 820 ml de méthanol dans un appareil de Parr à basse pression. A l'achèvement de l'absorption de l'hydrogène, le mélange réduit est filtré et le solide est lavé avec une quantité supplémentaire de méthanol. Toutes les portions de méthanol sont rassemblées et concentrées à un petit volume (approximativement 100 ml) et après un certain temps de séjour, un solide blanc précipite progressivement. Le solide est isolé par filtration, lavé avec du méthanol et séché dans l'air, ce qui donne 5,6 g de produit, point de fusion 197-198° (61%). Ce produit est dissous dans 40 ml de diméthylformamide chaud, filtré et l'on ajoute 45 ml d'H<sub>2</sub>O au filtrat. La trituration de cette solution induit la cristallisation. Une autre quantité de 10 ml d'eau est ajoutée et le mélange est refroidi brusquement dans un bain de glace, ce après quoi le solide est isolé par filtration et lavé soigneusement avec H<sub>2</sub>O. Un séchage dans l'air donne 5 g du composé IV, point de fusion 197-200° (déc.).

#### EXEMPLE 8

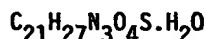
N-(2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-[(2-(1H-indol)3-yl)-1,1-diméthyl-éthyl]amino}éthyl)phényl)méthanesulfonamide (composé IV)

Une solution de 2-(2-amino)2-méthylpropyl)indole (X, R=Me; 37,7 g, 0,2 mole) et triéthylamine (10,1 g, 0,1 mole) dans 1,2 litres de dioxane qui a été distillé sur sodium métallique est agitée sous une atmosphère d'azote alors que l'on ajoute du 5'-bromoacétyl-2'-benzyloxy-méthanesulfonanilide (39,8 g, 0,1 mole). On laisse agiter le mélange qui en résulte pendant 8 à 12 heures à environ 25% sous l'atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est filtré, on enlève un peu de précipité solide et le filtrat est traité avec une solution froide de borohydrure de sodium (15 g, 0,4 mole) dans 1 litre d'éthanol absolu. La solution de borohydrure est ajoutée goutte à goutte au filtrat de la réaction agitée. L'avancement de la réaction est suivi par disparition de la tâche de bromocétone par chromatographie en couche mince. Une quantité supplémentaire de borohydrure de sodium est quelquefois nécessaire pour l'extinction complète de l'aminocétone, matière de départ. Lorsque la réaction est complète, le solvant est éliminé sous vide et le résidu est dissous dans NaOH 2N. et lavé à l'éther. Le pH de cette solution est

alors ajusté avec de l'acide acétique à pH 8 et le mélange qui en résulte est extrait avec du chlorure de méthylène, les extraits sont rassemblés et séchés ( $\text{MgSO}_4$ ) puis concentrés sous vide, ce qui donne le dérivé O-benzylé brut du composé V sous la forme de gomme résiduaire.

- 5 Le groupe protecteur O-benzyle est éliminé par hydrogénation d'un mélange du dérivé O-benzylé du composé V (3,25 g, 0,006 mole) et 1,0 g de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (catalyseur de Pearlman) dans 100 ml de méthanol dans un appareil d'hydrogénation de Parr à basse pression. A l'achèvement de l'absorption de l'hydrogène, le mélange réduit est filtré et le solide
- 10 est mis en suspension dans l'eau et l'on ajoute du HCl 1N tout en chauffant, de telle sorte que le produit se dissolve. Le catalyseur insoluble est éliminé par filtration et le filtrat acide est rendu basique (pH 8) avec de l'hydroxyde d'ammonium. Le précipité qui en résulte est isolé par filtration, lavé avec de l'eau et séché dans l'air pour donner un
- 15 rendement à peu près quantitatif du produit (composé V) sous sa forme de monohydrate, point de fusion 211-212°.

A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



- 20 et on obtient les valeurs suivantes:

	C	H	N	H <sub>2</sub> O
- calculées ...	57,92	6,72	9,65	4,14
- trouvées ....	58,05	6,68	9,64	3,63

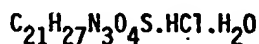
NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,01 (3, s); 1,05 (3, s); 2,75 (4, m); 2,92 (3, s);

- 25 4,49 (1, m); 5,30 (6, bs); 7,12 (8, m).

IR (KBr): 740, 1010, 1115, 1125, 1235, 1280, 1460, 1500, 1600 et 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

- Le produit monohydraté obtenu ci-dessus est transformé en chlorhydrate hydraté par dissolution dans HCl dilué et ensuite par concentration sous vide en une mousse solide (point de fusion 105-125°).
- 30

A l'analyse, on constate que le produit obtenu présente la formule:



et on obtient les valeurs suivantes:

- 35
- |                 | C     | H    | N    | H <sub>2</sub> O |
|-----------------|-------|------|------|------------------|
| - calculées ... | 53,44 | 6,41 | 8,91 | 3,82             |
| - trouvées .... | 53,19 | 6,37 | 8,92 | 3,64             |



NMR (DMSO- $d_6$ ): 1,28 (6, s); 2,95 (3, s); 3,17 (4, m); 3,80 (1, bs);  
4,90 (1, m); 7,02 (4, m); 7,25 (3, m); 7,60 (1, m);  
8,50 (1, bs); 8,78 (1, bs); 9,30 (1, bs); 10,00 (1, bs);  
11,10 (1, bs).

5 IR(KBr): 750, 960, 1150, 1295, 1320, 1400, 1460, 1515 et 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

10

15

20

25

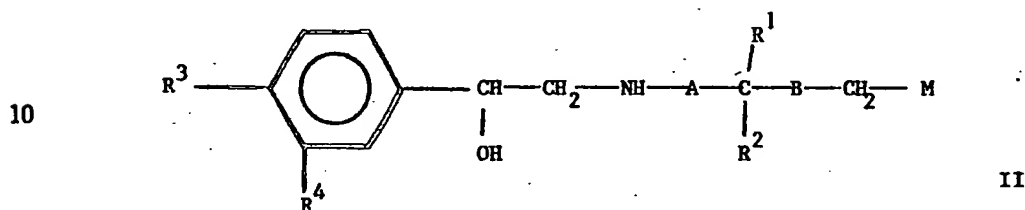
30

35

## REVENDICATIONS

## 1.- Composition comprenant:

- (a) une quantité efficace pour produire un effet anti-inflammatoire topique d'au moins un composé ou d'un sel ou d'un solvant pharmaceutiquement acceptable de celui-ci choisi dans le groupe constitué par des composés ayant la formule générale II:



dans laquelle:

- 15  $R^1$  et  $R^2$  représentent indépendamment l'un de l'autre H ou un groupe alkyle inférieur, pourvu que  $R^1$  et  $R^2$  ne puissent pas représenter simultanément un hydrogène;
- M représente un groupe phényle, un groupe indole ou un hydrogène;
- A représente le groupe  $(-CH_2-)_n$  dans lequel n est égal à 0, 1 ou 2;
- 20 B représente le groupe  $(-CH_2-)_m$  dans lequel m est égal à 0, 1 ou 2;
- $R^3$  représente soit -OH, soit  $-OCO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ; et
- $R^4$  représente soit  $-NH-SO_2-CH_3$  soit  $-OCO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ ; et


(b) un véhicule compatible, acceptable pour être combiné topiquement avec ledit produit (a) indiqué ci-dessus.

- 25 2.- Composition selon la revendication 1, dans laquelle m et n sont tous les deux égaux à 0, dans laquelle  $R^3$  représente OH et dans laquelle  $R^4$  représente  $-NH-SO_2-CH_3$ .

- 3.- Composition selon la revendication 2, dans laquelle M est un groupe phényle,  $R^1$  et  $R^2$  sont tous les deux des groupes méthyles et m et n sont tous les deux égaux à 0.
- 30

4.- Composition selon la revendication 2, dans laquelle M représente un groupe indole,  $R^1$  et  $R^2$  sont tous les deux des groupes méthyles et m et n sont tous les deux égaux à 0.

- 5.- Composition selon la revendication 2, dans laquelle n est égal à 0, m est égal à 0,  $R^1$  représente un groupe méthyle,  $R^2$  représente un hydrogène et M représente un groupe indole.
- 35

6.- Composition selon la revendication 1, dans laquelle n est égal à 0, m est égal à 0, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représentent tous les deux des groupes -OCO-CH<sub>3</sub>, et M représente un hydrogène.

7.- Composition selon la revendication 1, dans laquelle ce véhicule est un véhicule dermatologiquement acceptable.

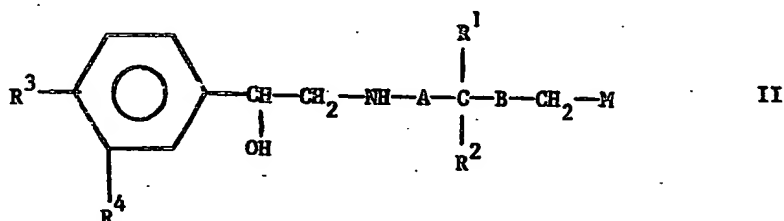
8.- Composition selon la revendication 7, dans laquelle ce véhicule est choisi pour empêcher ou réduire l'absorption systémique de ce composé de formule II.

9.- Composition selon la revendication 2, dans laquelle cette composition est une crème, une lotion ou un gel.

10.- Composition selon la revendication 2, dans laquelle cette composition se trouve sous la forme d'une formulation à pulvériser.

11.- Composition selon la revendication 2, dans laquelle cette composition est une formulation sous forme de suppositoire.

12.- Composé ayant la formule II



ou un produit de solvatation ou un sel pharmaceutiquement acceptable en dérivant, dans laquelle:

A représente  $(-CH_2-)_n$  et n est égal à 0; et

B représente  $(-CH_2)_m$  et m est égal à 0; et

R<sup>1</sup> représente -CH<sub>3</sub>;

M représente un groupe indole;

R<sup>3</sup> représente -OH;

R<sup>4</sup> représente -NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; et

R<sup>2</sup> est choisi dans le groupe constitué par H et -CH<sub>3</sub>.

13.- Composé selon la revendication 12, qui est la 2'-hydroxy-5'-(1-hydroxy-2-{1-(3-indolyl)-2-propylamino}éthyl)-méthanesulfonanilide ou un sel de métal ou un sel d'addition d'acide ou un hydrate pharmaceutiquement acceptable en dérivant.

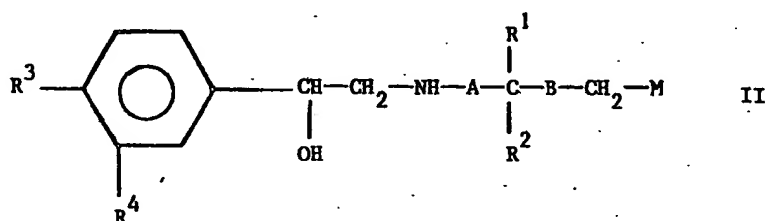
14.- Composé selon la revendication 12, qui est le N-(2-hydroxy-5-{1-hydroxy-2-((2-(1H-indol-3-yl)-1,1-diméthyléthyl)amino)éthyl}-phényl)méthanesulfonamide ou un sel métallique ou un sel d'addition d'acide ou un hydrate pharmaceutiquement acceptable en dérivant.

15.- Composition pharmaceutique sous forme de dosage unitaire convenant à l'administration systémique à un mammifère comprenant un véhicule acceptable du point de vue pharmaceutique et une quantité du composé selon la revendication 13 ou la revendication 14 pour former une dose non toxique mais efficace en tant qu'anti-asthmatique.

16.- Composition pharmaceutique comprenant une composition selon la revendication 12 mélangée en concentration efficace en tant qu'asthmatique avec un système de propulsion convenable et un emballage pour administration par aérosol.

17.- Composition pharmaceutique sous la forme d'une poudre pour insufflation comprenant un mélange d'ingrédients inertes acceptables pour une insufflation, en mélange avec un composé selon la revendication 12, ces ingrédients et ce composé ayant une dimension de particule appropriée pour être transportés dans les bronchioles à la suite de l'insufflation.

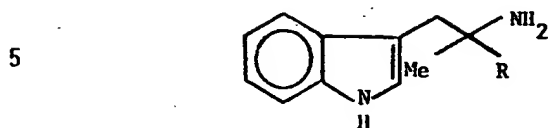
18.- Procédé de préparation d'un composé de formule II:



dans laquelle:

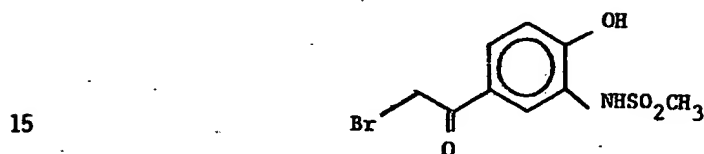
- A représente  $(-\text{CH}_2-)_n$  et n est égal à 0; et
  - B représente  $(-\text{CH}_2)_m$  et m est égal à 0;
  - $\text{R}^1$  représente  $-\text{CH}_3$ ;
  - M représente un groupe indole;
  - $\text{R}^3$  représente  $-\text{OH}$ ;
  - $\text{R}^4$  représente  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ ; et
  - $\text{R}^2$  est choisi dans le groupe constitué par H et  $-\text{CH}_3$ ,
- cette méthode consistant:

(a) en une alkylation d'une bromocétone phénolique de formule X:



par une indolylamine de formule IX:

10



(b) et ensuite en un traitement du produit de l'étape (a) dans des conditions de réaction telles que l'on réduit le groupe carbonyle en un alcool secondaire, formant ainsi le composé de formule II.

20

19.- Méthode selon la revendication 18, dans laquelle  $R^2$  représente H.

20.- Méthode selon la revendication 18, dans laquelle  $R^2$  représente  $-CH_3$ .

25

21.- Procédé de préparation d'un composé de formule II dans laquelle:

A représente  $(-CH_2-)_n$  dans laquelle n est égal à 0;

B représente  $(-CH_2-)_m$  dans lequel m est égal à 0; et

$R^1$  représente  $-CH_3$ ;

30

M représente un groupe indole;

$R^3$  représente  $-OH$ ;

$R^4$  représente  $-NH-SO_2-CH_3$ ; et

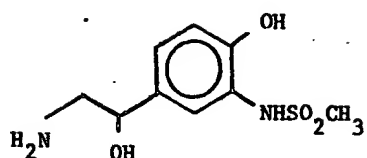
$R^2$  représente soit H, soit  $-CH_3$ ,

cette méthode consistant:

35

- à faire réagir un composé de formule VIII:

5

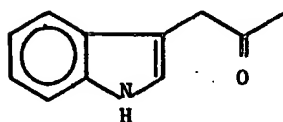


VIII

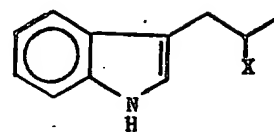
10

avec un composé choisi dans le groupe constitué par le composé (b) et le composé (c):

15



(b)



(c)

dans laquelle X dans (c) est un groupe de départ typique (par exemple, halogénure ou tosylate); et dans lequel, lorsque l'on utilise le composé (b), les conditions de la réaction sont choisies de façon à ce qu'une amination réductrice du composé (b) et une réduction aient lieu et conduisent un composé de formule II dans laquelle  $R^2$  représente H; et dans laquelle, lorsque l'on utilise le composé (c), les conditions de la réaction sont choisies de telle façon que le déplacement nucléophile par le composé VIII sur le composé (c) se produise de façon à former le composé de formule II.